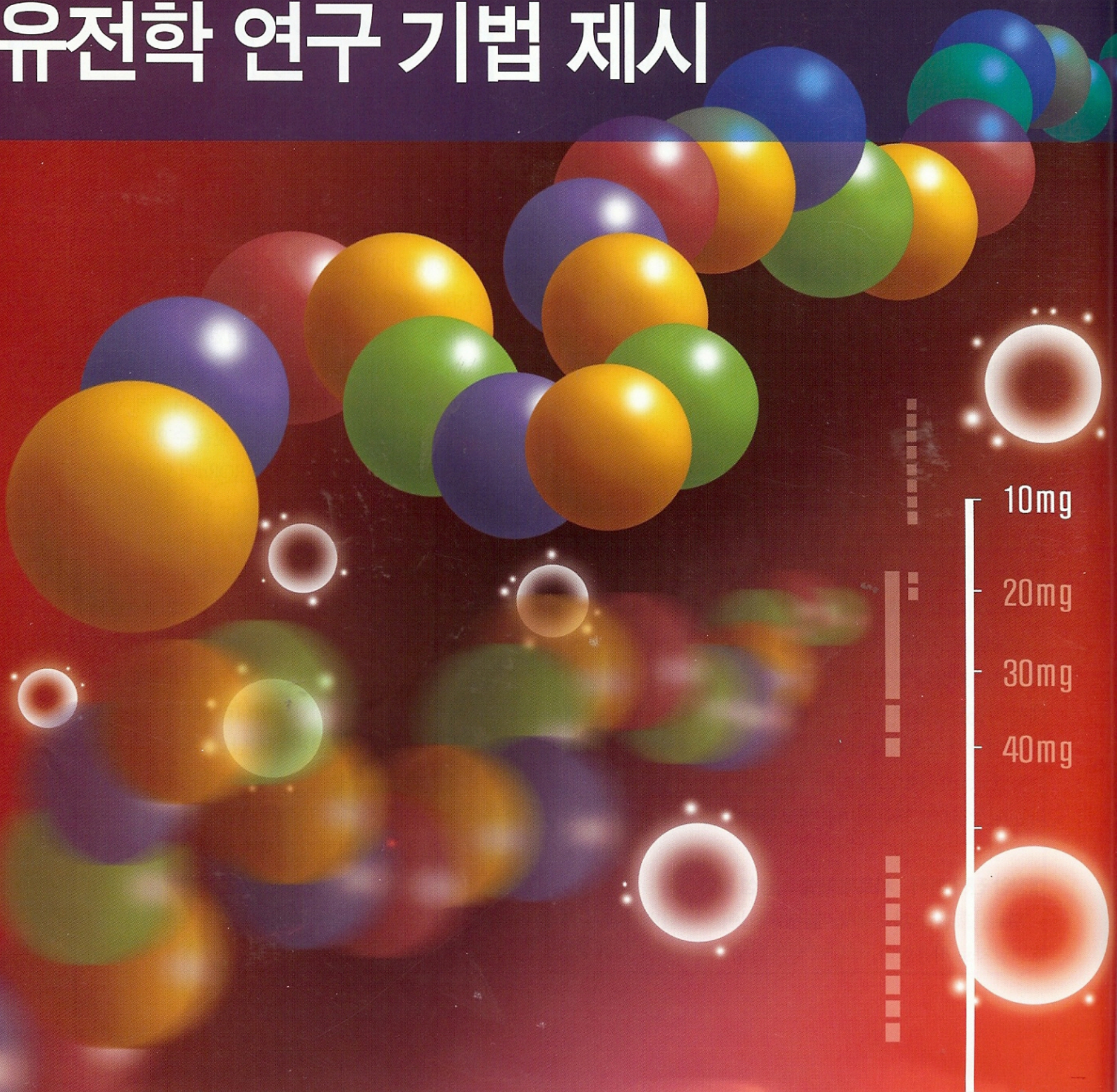


네트워크 이용한 새롭고 효율적인 유전학 연구 기법 제시



필자와 국제 공동연구팀은 최근 지금까지 알려진 식물유전자네트워크 중 정보의 규모가 가장 큰 유전자네트워크모델을 주요 연구식물인 애기장대를 통해 제시하고 그것이 식물을 연구하는데 실제적으로 유용하게 쓰일 수 있음을 확인했다. 현재까지도 많은 과학자들에게조차 유전자네트워크의 정의와 그것이 향후 바이오연구에서 미칠 영향에 대한 내용은 매우 생소하다. 그래서 유전자네트워크란 무엇인지, 식물유전자네트워크의 의의가 무엇인지, 현재까지 진행된 식물유전자네트워크의 연구 수준, 그리고 이번 연구가 새롭게 기여한 바가 무엇인지 소개한다.

유전자들은 점으로, 상호연관성은 선으로 표시

최근 생물학 연구에서 화두가 되는 것 중의 하나가 시스템 생물학이다. 복잡한 생물체를 시험관과 같은 단순화된 실험적 재현의 틀 안에서만 이해할 수 없다는 현대생물학의 결론, 여러 오믹스 기술의 발달이 가져온 막대한 양의 실험생물학적 데이터, 그리고 고도로 발달된 컴퓨터 능력과 정보과학이 가져온 생명정보학의 줄기들이 한 곳에서 만나 또 하나의 융합학문을 이루게 된 것이다. 시스템 생물학이 기본적으로 주장하는 것은 “전체기능계는 그것을 이루는 구성인자들 사이의 상호관계를 통해 이해할 수 있고, 또한 역으로 각각의 구성인자기능은 전체 기능계 안에서 다른 구성인자와의 관계성에 의해 이해할 수 있다”는 것이다. 이러한 계 구성요소들의 상호관계를 가장 우수하게 모델링 할 수 있는 기술적 기반이 바로 네트워크이다.

이러한 연구 접근법은 다른 종류의 시스템연구에서도 많이 이용된다. 예를 들면 사회는 사람들의 네트워크라 생각할 수 있다. 이를 사회네트워크로 나타내어 연구하면 사회를 운영하는 정책수립이나 시장을 공략하는 마케팅 전략에 유용하게 이용할 수 있다. 이는 전체 사회조직을 한눈에 보면 누가 보다 많은 사람들과 관련되어 있는 중요

한 사람인지, 보다 긴밀히 연결된 사람들로 이루어진 하부구성조직들이 있는지 등의 정보들을 쉽게 얻을 수 있기 때문이다. 예로써 상품 마케팅과 정책 홍보에 주요 목표는 보다 많은 사람들과 관련된 영향력 있는 사람들이 되어야 효과적일 것이다. 또한 컴퓨터의 네트워크인 인터넷의 네트워크모델은 보다 효과적인 인터넷 통신 프로토콜을 개발하는데 유용한 정보를 제공한다. 이렇듯 시스템의 구성을 효율적으로 요약하는 네트워크의 개발은 많은 응용가치를 여러 분야에서 보여 왔다.

이러한 네트워크 접근법 개념은 유전자들의 사회라 할 수 있는 세포에도 동일하게 적용될 수 있다. 동일한 유전자도 그것이 어떤 유전자들과 상호작용 하느냐에 의해 매우 이질적인 기능을 나타낼 수 있다. 마치 우리가 같은 사람이지만 여러 방면의 사회조직에서 각기 다른 역할을 감당하는 것과 유사한 이치이다. 유전자들의 다기능성은 이러한 사회학적 맥락에서 가장 적절하게 설명될 수 있다. 그러므로 생명체의 기능, 즉 생리 현상들을 이해하기 위해서는 유전자 상호 간의 기능관계 정보가 매우 절실하다. 이러한 이유로 네트워크는 현대 시스템 생물학에서 가장 핵심적인 요소라고 하겠다. 시스템 생물학 분야 중에서도 특히 네트워크의 개발과 그 생물학적 응용에 집중하는 연구분야를 네트워크생물학이라 칭한다.

네트워크는 어떠한 경우에도 주어진 계를 점과 선으로 모델링한다. 여기서 점은 모델링에 사용되는 구성요소, 그리고 선은 구성요소들 간의 관계를 나타낸다. 그러므로 모든 네트워크는 이들 점과 선의 속성에 의하여 정의될 수 있다. 그러므로 유전자네트워크에서는 각각의 유전자들을 점으로, 그리고 그들 간의 상호연관성을 선으로 나타낸다. 필자와 연구팀이 개발한 유전자네트워크는 세 가지 주요 장점을 지니도록 고안되었다.

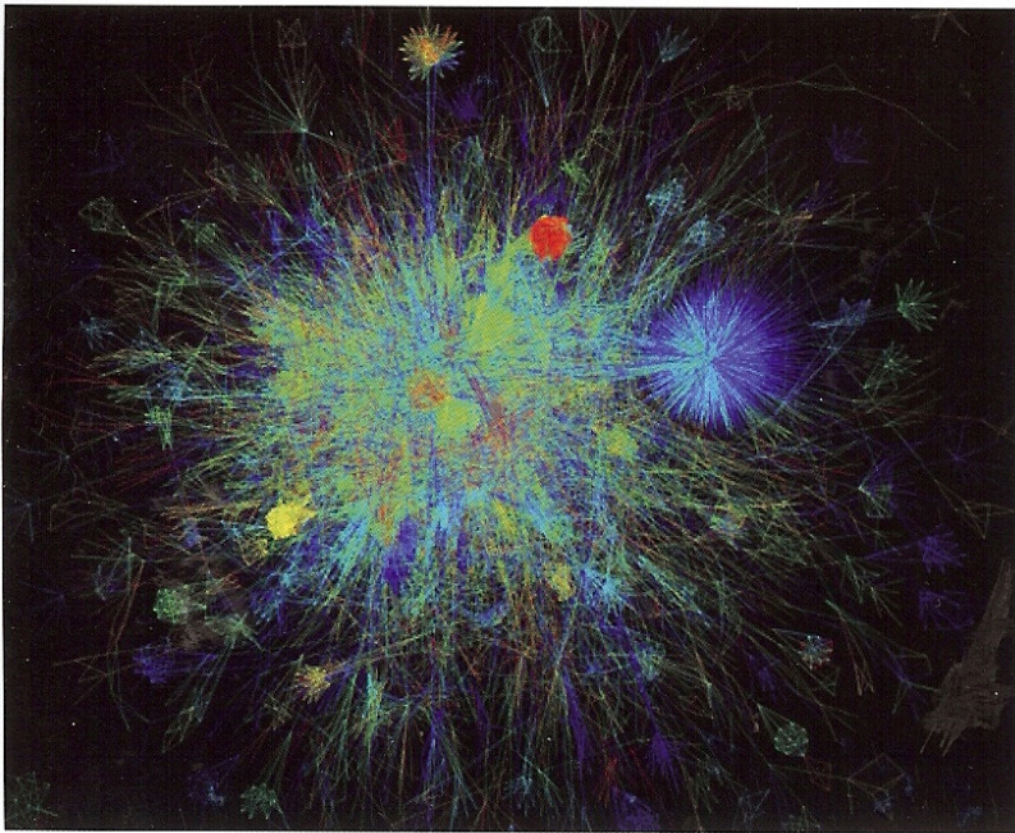
첫째, 특정한 종류의 상호 관계성(예를 들면 단백질 간의 물리화화학적 접촉에 의한 상호관계 등)에 집중하기 보다 일반적 관계성인 유전자 간



글_이인석 연세대학교 생명공학과 교수

insuklee@yonsei.ac.kr

글쓴이는 한양대학교 생물학과 졸업 후 일리노이주립대에서 생물학 석사학위를 받았으며 텍사스주립대에서 미생물학 박사학위를, 동대학에서 생명정보학, 시스템 생물학분야에서 박사후 과정을 마쳤다.



애기장대의 유전자네트워크 일부. 위의 그림은 약 1만개의 유전자 사이에 존재하는 10만개 이상의 기능적 상관관계를 나타내는 네트워크를 보여주고 있다.

의 기능관련성에 근거한 모델링을 한다. 유전자 간의 기능관련성은 그 유전자들의 산물인 단백질 간의 물리화학적 접촉이나 다른 어떤 종류의 관계 등을 모두 포함하는 포괄적인 정의의 관계성이다. 그러므로 다양한 종류의 특정관계성들이 보다 포괄적인 기능관계성으로 쉽게 재해석되어 서로 용이하게 통합될 수 있다. 결과적으로 자료의 통합을 통하여 많은 종류의 생물학적 자료들을 이용 가능케 함으로써 모델의 정확도와 완성도를 극대화할 수 있다. 둘째, 통일된 확률론적 평가법을 이용하여 이질적인 데이터들을 표준화하고 이 표준화는 첫 번째 특징과 함께 자료통합에 매우 유용하게 이용된다. 셋째, 현재 알려진 생물학적 지식들은 절대 구축될 네트워크 모델에 포함시키지 않고 오로지 지속적으로 공급되는 대량생산 데이터들을 평가 이용하는 목적으로만 이용한다. 그러므로 구축되는 네트워크는 현재 우리가 보고 있는 세포계의 범위보다 훨씬 더 확장된 범위의 세포계에 대한 예측모델을 제공할 수 있다.

새로운 연구기법 '네트워크기반 역유전학' 개발

이미 의·생명 연구 분야에서는 유전자네트워크를 이용하여 여러 가지 질병에 관련된 유전자를 예측하거나 새로운 신약

타깃을 예측하는 연구들이 활발히 진행되고 있다. 하지만 이러한 연구들이 식물학 분야에서는 상대적으로 뒤늦게 시작되었다. 그 주요 원인으로서는 식물의 유전체가 일반적으로 동물의 유전체보다 커서 유전체정보를 얻기가 불리하고, 유전자의 수가 동물보다 훨씬 많아서 유전자 간의 상호관계를 지도화하기가 더욱 복잡하기 때문이다. 가장 보편적으로 이용되는 식물 연구모델인 애기장대의 경우도 그 유전자의 수가 3만 개에 이르러 일반 동물모델의 유전자수보다 훨씬 크고 그 외에 연구대상인 주요 작물(벼, 옥수수 등)들의 유전자 수는 5만 개 이상이 된다. 연구팀 발표 전까지 4~5개의 애기장대 유전자네트워크가 이미 보고되었지만, 모두 그 규모가 작거나 실험적인 검증이 없는 모델들이었다.

연구팀은 이전에 미생물인 효모, 동물모델인

선충의 유전자네트워크 개발을 통하여 축적된 기술을 식물에 적용하였다. 하지만 식물네트워크 개발의 가장 큰 장애는 실험데이터의 부족이었다. 하지만 연구팀은 이전에 이미 완성된 미생물이나 동물의 유전자네트워크 정보들이 효과적으로 식물유전자네트워크의 구축에 이용될 수 있음을 발견했다. 이들 타종에서 이전된 정보들은 놀랍게도 동물이나 미생물에는 존재하지 않는 식물에 특이적인 유전자 기능을 예측하는 데에도 크게 기여하는 것으로 밝혀졌다. 이러한 기술을 이용해 연구팀은 애기장대 유전자들의 75% 정도를 포함하는 현재까지 알려진 식물유전자네트워크 중 최대의 모델을 제시할 수 있었다.

또한 이번 연구는 이러한 유전자네트워크가 식물의 주요 형질을 조절하는 유전자를 발굴하는데 커다란 도움을 줄 수 있다는 것을 실험적인 검증을 통하여 보여주었다. 다시 말하면 이번 연구는 네트워크를 이용한 새로운, 그리고 효율적인 유전학 연구 기법을 제시한 것이다. 유전학의 궁극적인 목표 중의 하나는 생물체의 표현형질과 유전자들 간의 관계성을 확립하는 것이다. 즉 어느 유전자가 어느 표현형질들을 조절하는지 또는 어떤 표현형질은 어떤 유전자들에 의하여 조절되는지 알고자 하는 것이다. 이를 위하여 전통적으로 사용돼 왔던 접근법은 순유

전학이었다. 이 접근법은 주로 주어진 생명체의 유전체에 대해 무작위적으로 변이를 유도한 후 관심대상 형질을 나타내는 돌연변이에서 변형된 유전자를 발굴하는 방법이다. 이 접근법은 오랫동안 유전학 연구를 주도해 왔으나 시간과 노력을 많이 소모하고 변이에 의한 형질효과가 강하지 않은 유전자들은 분리하기가 쉽지 않다는 단점이 있다. 이후 기능유전체학의 발달로 효모를 비롯한 몇몇 모델 생물체들에겐 유전체수준의 돌연변이의 라이브러리가 가용하게 되었다.

새로운 유전학적 기법인 역유전학에서는 이러한 돌연변이들을 이용해 각 유전자의 변이가 일으킬 수 있는 가능한 형질변이를 직접적으로 탐색함으로써 유전학적 탐색의 식별력을 매우 증가시킬 수 있었다. 하지만 이러한 예민한 방법들도 유전체의 모든 유전자들을 대상으로 하는 대량 탐색에선 고속의 분석법을 사용하기 때문에 관련된 유전자를 분리하지 못하고 간과하게 되는 경우가 많이 있다. 그래서 많은 경우 역유전학 접근법은 가능성이 높은 소수의 후보유전자들을 우선 선별하여 검증하는 후보접근법을 많이 사용한다.

이렇게 주어진 형질에 관련될 가능성이 많은 유전자 후보들을 선별하는데 유전자네트워크를 매우 유용한 예측모델로 이용할 수 있다. 예를 들면 이미 유전자 기능상실에 의한 변이형질을 알고 있는 유전자들에게 네트워크 상에서 연결된 새로운 유전자들은 역시 기능상실에 의하여 동일한 변이형질을 나타내는 유전자일 확률이 매우 높다. 이를 주로 GBA 기법이라 칭한다. 그러므로 새로운 형질 유전자를 탐색하기 위하여 유전체의 유전자를 모두 테스트할 필요 없이 이들 확률이 높은 유전

자들에 집중된 테스트를 하면 시간과 노력, 그리고 경비를 획기적으로 줄일 수가 있을 것이다. 이와 같은 유전학 연구 기법은 최근 연구팀에 의해 '네트워크기반 역유전학'으로 명명되었고 미생물과 동물에서 적용될 수 있음도 효모와 선충의 유전자네트워크를 이용한 연구에서 보고되었다. 이번 연구는 네트워크기반

역유전학이 식물연구에도 적용될 수 있음을 이러한 접근법을 통해 새로운 가뭄관련 유전자 Drs-1과 뿌리성장조절유전자 Lrs-1의 발굴을 통해 증명했다. 또한 애기장대의 생장에 관련된 새로운 유전자 발굴에서는 유전자네트워크를 이용한 방법이 무작위테스트 방법에 비해 10배 이상의 효율이 있음을 보여 주었다.

향후 농업과 바이오연료 개발에 응용 기대

이상의 결과들은 식물유전자네트워크가 식물생장에 중요한 형질을 조절하는 새로운 유전자들을 발굴하는데 매우 유용하게 사용될 수 있음을 암시한다. 이들 주요 식물형질들은 주로 병충해나 가뭄과 같은 환경 스트레스에 대한 식물의 저항성이나 생산성에 관련된 것으로 미래 식량문제 해결에 매우 중요하다고 보고 있으며 집중적인 연구가 진행되고 있다.

이번 연구가 새로운 가뭄저항 조절 유전자를 정확히 예측한 것처럼 많은 환경스트레스저항 조절 유전자들이 유전자네트워크를 이용하여 효과적으로 발굴될 수 있을 것이다. 이미 애기장대의 환경스트레스 조절 유전자들은 많은 경제작물들에 상동유전자들로 존재하는 경우가 많다. 그러므로 이들 상동유전자들이 작물의 환경스트레스 조절 유전자일 확률도 매우 높다.

또한 향후 이들 벼, 옥수수, 콩과 같은 경제작물의 유전자네트워크가 개발된다면 이들 작물에서의 주요 형질조절 유전자들의 직접적인 예측이 가능할 것이다. 이러한 과정에서 발굴된 유전자들은 유전자공학을 이용하여 형질변환작물을 개발하는데 매우 중요한 정보가 될 것이다.

많은 전문가들은 인류가 향후 25년 내에 지금의 식량 소비량의 150% 이상을 필요로 할 것으로 예상하고 있다. 이러한 미래 식량문제를 해결할 수 있는 유일한 방법은 보다 척박한 환경에서도 보다 많은 생산성을 낼 수 있는 작물을 속히 개발하는 것이다. 이는 전통적인 육종방법으로는 어려우리라 예측된다. 그러므로 효과적인 유전자발굴법과 이들 유전자들을 이용한 GM 작물의 개발은 매우 절실한 해결책이라 여겨진다. 더욱이 새로 부상되고 있는 식물을 이용한 바이오연료의 개발도 원재료가 될 식물 셀룰로오스의 양을 조절할 수 있는 유전자가 발굴되고 이를 이용한 형질변환식물이 개발된다면 식량문제 해결 뿐만이 아닌 미래 에너지연구 분야에서도 커다란 변화가 식물유전자네트워크에 의해 올 것으로 예상하고 있다. ⑤⑦

